

**Untersuchungen über den Einfluß von Debenal
auf die Folgen einer
experimentellen Hypercholesterinämie
besonders am Sehorgan**

Werner Fahrbach

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555213_0085

AUS DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Rohrschneider

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON DEBENAL
AUF DIE FOLGEN EINER EXPERIMENTELLEN HYPERCHOLESTERINÄMIE,
BESONDERS AM SEHORGAN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner Fahrbach

aus Blaubeuren/Württbg.

München 1962

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. H.J. Kühle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Rohrschneider

Dekan: Prof. Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 9.1.1962



Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	1
II. Überblick über das bisherige Schrifttum	2
III. Methodik der eigenen Untersuchungen	6
IV. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen	11
V. Besprechung der eigenen Ergebnisse	27
VI. Zusammenfassung	30
VII. Literaturverzeichnis	31

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Vor wenigen Jahren wurden Tierexperimente veröffentlicht, in denen von erstaunlichen Remissionen wenig beeinflussbarer Krankheitsbilder des fortgeschrittenen Lebensalters bei Gabe von 2-(p-Aminobenzolsulfonamid)-pyrimidin (DEBENAL) bzw. seinem Methylderivat (DEBENAL M) berichtet wurde (HACKMANN 1958).

Ähnliche Revitalisierungserscheinungen wurden in der Klinik bei alten Menschen beobachtet, welche die Präparate Bayer 5262 (DEBENAL) oder Bayer 5262 A (DEBENAL M) verabreicht bekamen (BECKER 1959).

Durch solche Nachrichten angeregt, wurde in der vorliegenden Arbeit an Kaninchen untersucht, ob und in welchem Ausmass DEBENAL den Cholesterin-Gehalt des Serums und die Ablagerungen von Cholesterin in verschiedenen Organen - Aorta, Leber und Augengewebe - zu beeinflussen vermag, und ob somit im Präparat Bayer 5262 ein Mittel vorliegt, das in einen Teilkomplex des krankhaften Geschehens bei der Atheromatose einzugreifen vermag.

Bei diesen Versuchen wurde bei den Tieren eine künstliche, alimentäre Hypercholesterinämie erzeugt. Hierzu erhielt jedes Tier über 10 Wochen täglich 1 Gramm Cholesterin in 2 cm³ Olivenöl mittels Schlundsonde.

Da bei der Arteriosklerose auch Störungen im Eiweissstoffwechsel von Bedeutung sein sollen, wurden gleichzeitig mit Bestimmungen des Cholesteringehaltes des Serums auch die quantitativen Veränderungen von Glukosamin und des Gesamteiweisses unter dem Einfluss von DEBENAL untersucht.

II

ÜBERBLICK ÜBER DAS BISHERIGE SCHRIFTTUM

A. Die pharmakologischen Eigenschaften der beiden untersuchten Sulfapyrimidine sind in breitem Umfang in Klinik und Labor erarbeitet worden, so dass hier an Hand der vorliegenden Literatur nur summarisch auf sie eingegangen werden soll.

Die Resorption von DEBENAL und seinem Methylderivat erfolgt rasch und vollständig, wie man aus Serumspiegel-Bestimmungen und Faecesuntersuchungen schliessen kann. Sie wird weder durch den Füllungszustand des Magens, noch durch die gleichzeitige Gabe von sauren oder basischen Valenzen beeinflusst. Im Gegensatz zu Sulfanilamiden anderer Konstitution werden bei DEBENAL langanhaltende und hohe Serumwerte nach Gabe einer Einzeldosis beobachtet. Diese günstige Eigenschaft ist einerseits der nahezu vollständigen Resorption im Darm zu verdanken, andererseits spielt hierfür das hohe Ausmass tubulärer Rückresorption und endlich die günstige Plasmabindung, die letzten Endes den Verteilungskoeffizienten zwischen Serum und Gewebe bestimmt, eine massgebliche Rolle.

Was die Entgiftung anbelangt, so wird das Sulfapyrimidin unverändert oder als Azetylderivat ausgeschieden, wobei letzteres besser löslich ist, als der Ausgangsstoff.

Weitere angenehme Eigenschaften des DEBENAL sind die bemerkenswerte therapeutische Breite und die hohe Verträglichkeit bei langfristiger Anwendung, die bei der an Tausenden von Personen in USA durchgeführten Rheumaphylaxe erwiesen wurden (BECKER, WELCH, SCHMIDT, NORTHEY, HACKMANN).

B. Bisherige Erfahrungen mit DEBENAL im Tierexperiment

CH. HACKMANN stellte 1958 langfristige Fütterungsversuche an Ratten und Mäusen an, die dem Zwecke dienten, gewisse chemische Substanzen auf ihre carcinogene Wirkung zu prüfen. Bei Tieren, die DEBENAL oder DEBENAL M als Zusatz zur Standardkost erhielten, beobachtete HACKMANN deutliche Gewichtssteigerung, Besserung in der Beschaffenheit des Haarkleides

und eine signifikante Verlängerung der Lebensdauer. Dieser Effekt liess sich im Verlauf der Fütterungsversuche etwa vom 4. Monat an feststellen.

Dadurch aufmerksam geworden, betrieb HACKMANN systematische Untersuchungen an senilen Tieren, denen er Bayer 5262 oder 5262 A verabreichte. Dabei stellte er folgendes fest:

Das Haarkleid, gewöhnlich im Alter struppig und stumpf und mit kahlen Stellen durchsetzt, erhielt wieder Glanz und seine alte Fülle; arthrotische Veränderungen besserten sich, wie am Verhalten der Tiere und auf dem Röntgenbild beobachtet werden konnte; Linsentrübungen schienen sich zurückzubilden oder sogar ganz zu verschwinden; das Körpergewicht erhöhte sich deutlich, und die Lebensdauer endlich zeigte eine starke Verlängerung. Inwieweit letzteres Ergebnis der spezifischen Wirkung des DEBENALS auf die Pneumonie - die häufigste Todesursache der Ratten - zuzuschreiben ist, bleibe dahingestellt.

Die positive Wirkung des Medikamentes betraf also Erscheinungen, die man im Wesentlichen als Ausdruck wenig beeinflussbarer Krankheitsbilder des weit fortgeschrittenen Lebensalters ansieht.

C. Bisherige Erfahrungen mit DEBENAL in der Klinik

H. und CH. HACKMANN stellten in späteren Untersuchungen am Menschen fest, dass auch senile Veränderungen der Linse - als dem Ektoderm entstammendes Organ - eine deutliche Besserung erfuhren, wenn die Behandlung mit DEBENAL über genügend lange Zeit fortgesetzt wurde. Bei 12 von 14 Patienten besserte sich der Visus, ausserdem empfanden diese alten Menschen eine auffallende Steigerung der Leistungsfähigkeit.

BECKER beobachtete 1959 ähnliches an meist stark reduzierten alten Männern und Frauen. Die Patienten litten an mehr oder minder stark ausgeprägter Arteriosklerose, Cerebralsklerose, an Herzinsuffizienz, Diabetes, Emphysema bronchitis, Arthrosis, sowie an Zuständen nach apoplektischem Insult.

Übereinstimmend gaben alle 28 Patienten nach ca. 3- bis 4wöchiger Behandlung mit DEBENAL (Dosis: 3 x 250 mg) subjektiv eine Besserung ihres Gesamtbefindens an.

Folgende Befunde wurden erhoben:

- a) deutliche geistige Revitalisierung, Besserung des Erinnerung- und Auffassungvermögens (Arteriosklerose?)
- b) verstärkter Haarwuchs bzw. Wiederbehaarung an jahrzehntelang kahlen Stellen der Kopfhaut
- c) Zunahme des Körpergewichts
- d) allgemeine Tonisierung der Muskulatur und Turgorzunahme der Haut.
- e) bei Patienten mit Cataracta senilis Sistieren des vorher progressiven Vorganges und Besserung des Visus.
- f) deutliche körperliche Revitalisierung im Sinne einer omnizellulären Funktionssteigerung.

D. Über den Wirkungsmechanismus von DEBENAL und DEBENAL M gehen die Meinungen auseinander. 1952 berichteten ASPLIN, BOYLAND, SARGENT und WOLF über eine durch Sulfapyrimidine ausgelöste Hypertrophie der Hoden bei Kücken. Die Wirkung könnte unmittelbar durch die Substanz selbst oder auf dem Umweg über die Beeinflussung des Stoffwechsels der Darmflora erfolgen. Gegen eine Gonadotropin-ähnliche Wirkung auf die Testes spricht das Fehlen der Auswirkung auf die Generationsorgane weiblicher Kücken oder Ratten (ASPLIN und Mitarb.). Auch ergaben die Untersuchungen der Hypophysen keinen Hinweis auf Veränderungen - was natürlich eine sekretorische Aktivität nicht ausschliesst.

Aus den Versuchen von ASPLIN und BOYLAND geht ferner hervor, dass Pyrimidin-Sulfonamide die Blutgerinnung herabsetzen. Von KORNBERG, DAFF, SEBRELL, GRANADOS und DAM wird dieser Effekt mit Vitamin K-Mangel als Folge der Beeinflussung der Darmflora in Zusammenhang gebracht. Nach ASPLIN und Mitarb. ist die Wirkung jedoch eine unmittelbare und vergleichbar der des Heparins. MUSKETT und SEELER beobachteten Hypoprothrombinämie nach Gaben von Sulfachinoxalin.

CH. HACKMANN stellte eine Abschwächung des Revitalisierungseffektes bei gleichzeitiger Gabe von Paraaminobenzoesäure fest. Dies liesse den Schluss zu, dass die paraständige Aminogruppe (und damit die bakteriostatische Eigenschaft) für die Wirkung möglicherweise bedeutungsvoll sein könnte, schliesst

aber die Bedeutung, die der Beeinflussung der endokrinen Organe und der Eigenschaften des Blutes zukommt, nicht aus.

Zu bemerken ist noch, dass die geschilderten Wirkungen erst nach langer Latenzzeit eintraten, bei Ratten nach mehreren Monaten, bei Mäusen nach einer Reihe von Wochen.

III

METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

A. Fütterung der Tiere

Die uns zur Verfügung stehenden Versuchstiere wurden, den Würfen entsprechend, möglichst gleichmässig in zwei Gruppen zu je 8 Tieren aufgeteilt.

In Gruppe I (= Kontrollgruppe) erhielt jedes Tier neben der normalen Kost (Grün- und Körnerfutter, Rüben) täglich 1 Gramm Cholesterin in 2 cm³ Olivenöl.

Zu Gruppe I zählten folgende 8 Kaninchen:

Nr. 101, 105, 106, 109, 112, 115, 118, 121;

davon starben vor Ende des Versuches

Nr. 105 und 115.

In Gruppe II (= Debenalgruppe) erhielt jedes Tier ebenfalls neben der Standardkost täglich 1 Gramm Cholesterin in 2 cm³ Olivenöl, ausserdem aber das Präparat Bayer 5262 (DEBENAL) in einer Dosis von 20 mg/kg/die.

Gruppe II bestand aus folgenden Kaninchen:

Nr. 102, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 124;

davon starb vor Ende des Versuches

Nr. 116.

Das Gemisch aus Cholesterin und Olivenöl wurde etwa alle 10 Tage in grösserer Menge hergestellt. Wir gaben die Stoffe im Verhältnis Cholesterin : Olivenöl = 1 : 2 zusammen, erhitzten das Gemisch auf etwa 70° und liessen den bei dieser Temperatur homogenen Brei unter ständigem Rühren im Wasserbad langsam abkühlen.

Das Präparat Bayer 5262 wurde in Milch aufgelöst. Sowohl diese Suspension als auch das Cholesterin-Öl-Gemisch erhielten die Tiere mit Hilfe eines Nélaton-Katheters Nr. 18 peroral.

Alle 8-10 Tage wurden Gewichtskontrollen durchgeführt. Das Körpergewicht der Versuchstiere lag zu Beginn des Versuches zwischen 2200 und 3200 Gramm.

Ferner wurde in regelmässigen Zeitabständen (wöchentlich) die Entwicklung der Arcus lipoides corneae beobachtet und in den von ROHRSCHEIDER angegebenen Graden registriert. Ein makroskopisch sichtbarer Arcus trat in den meisten Fällen nach 4wöchiger Cholesterinmast auf.

Nach zweifacher Bestimmung der Serumwerte vor Versuchsbeginn wurde allen Tieren in Abständen von 3 Wochen Blut entnommen, um folgende quantitativen Untersuchungen im Serum durchzuführen:

- a) Gesamtcholesterin
- b) Glukosamin
- c) Gesamteiweiss
- d) Eiweisselektrophorese.

Vor der Tötung der Tiere, nach einer Fütterungsperiode von insgesamt 12 Wochen, wurde stets eine genaue Augenuntersuchung an der Spaltlampe (Arcus und Linse) und mit Hilfe des Augenspiegels vorgenommen.

B. Tötung der Tiere

Nach 12-14wöchiger Fütterung wurden die Kaninchen dekapitiert und das aus den Carotiden strömende Blut zur letzten Bestimmung der Serumwerte aufgefangen. Es folgten die Enukleation der Augen und die Sektion mit der Gewinnung von Aorta und Leber.

Nach der Verarbeitung der Organe, die sich unmittelbar der Sektion anschloss, wurde der quantitative Gehalt an Cholesterin in der Leber und in den einzelnen Teilen des Auges (Cornea, Uvea, Sklera und Linse) bestimmt.

Die mehr oder weniger ausgebreiteten, vom Arcus bis zur Teilung in die Aa. iliacae reichenden atheromatösen Veränderungen der Aorten wurden nach ihrer Ausdehnung in verschiedene Grade eingeteilt, anschliessend erfolgte dann die quantitative Cholesterinbestimmung.

C. Chemische Bestimmungen

a) Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum.

Hierzu kam die Methode von SCHÖNHEIMER und SPERRY, die im folgenden kurz geschildert werden soll, zur Anwendung.

Das Blut aus einer Ohrvene wurde zentrifugiert und das Serum abpipettiert. Anschliessend erfolgte die Extraktion mit Azeton-Alkohol im Verhältnis 1 : 1. Danach wurden 0.5 cm³ Serum in ein 15 cm³ Messkölbchen pipettiert, dessen Boden mit Azeton-Alkohol bedeckt war, und im Wasserbad bis zum Sieden erhitzt. Das Kölbchen wurde dann bis zur Marke mit Azeton-Alkohol aufgefüllt und der Inhalt in Reagenzgläser filtriert. Zur Vornahme der Doppelbestimmung wurden vom Filtrat zwei mal 3 cm³ entnommen.

Diese Menge wurde mit 5 Tropfen KOH (50proz.), das Ganze mit einem Glasstab kräftig durchmischt und anschliessend unter weiterem Rühren $\frac{1}{2}$ Stunde ins Wasserbad bei einer Temperatur von 37° gegeben.

Der verseifte Extrakt wurde mit Azeton-Alkohol im Verhältnis 1 : 1 auf 6 cm³ aufgefüllt, als Indikator wurden 2 Tropfen Phenolphthalein hinzugegeben und dann mit 10proz. Essigsäure bis zum Farbumschlag titriert.

Zur Fällung diente frische Digitoninlösung (1proz. in 50proz. vergällten Alkohol). Es wurden zu 0.5 cm³ Lösung 1 cm³ verseifter Extrakt gegeben, und das Ganze zur vollständigen Ausfällung 18 Stunden stehen gelassen.

Nach dieser Zeit erfolgte Auffüllung der Gläser mit Azeton-Alkohol; dann wurde zentrifugiert und der Azeton-Alkohol, der überstand, vorsichtig vom Cholesterindigitonid abgesaugt. Dieses wurde sodann zweimal gewaschen, zunächst mit Azeton-Äther im Verhältnis 1 : 2. Nach erneutem Zentrifugieren und Absaugen des überstehenden Azeton-Äther-Gemisches erfolgte die zweite Waschung mit reinem Äther, dessen Rest dann abgedampft wurde. Das Cholesterin-Digitonid kam in den Trockenschrank, wurde dann in Eisessig gelöst und vorsichtig erhitzt. Dann wurden zur Färbung 2 cm³ Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure-Gemisch (im Verhältnis 20 : 1) hinzugegeben.

Nach einer Stunde war die Farbe im Dunkeln entwickelt; anschliessend erfolgte die Extinktion mit dem Spektralphotometer nach BECKMANN Modell DU bei einer Wellenlänge von 630 mμ.

Zur Ermittlung des methodischen Fehlers wurden Doppelbestimmungen vorgenommen, da aus der Differenz der Einzelresultate gewisse Rückschlüsse auf die Fehlergrösse zu ziehen sind.

b) Bestimmung des Glukosamins im Serum.

(Methode nach ELSON und MORGAN)

Auch hier sei der Arbeitsgang kurz geschildert.

Zu 0,1 cm³ Serum wurden im 15 x 150 cm³ Zentrifugenglas 5 cm³ 95proz. Alkohol gegeben, das Ganze gemischt, 15 Minuten zentrifugiert und abgegossen. Der Niederschlag wurde wiederum mit 5 cm³ 95proz. Alkohols aufgerührt, erneut 15 Minuten zentrifugiert und das Überstehende abgegossen.

Zu dem gefällten Eiweiss wurden 2 cm³ 3n HCl hinzugefügt und dann die verstopelten Gläser 4 Stunden im Wasserbad erhitzt. Danach erfolgte die Neutralisation des Hydrolysates mit 3n NaOH bis es gegen Lackmus alkalisch wurde. Anschliessend wurde mit Wasser auf 10 cm³ verdünnt und das Ganze gut durchgemischt.

Es wurden 2 cm³ entnommen, 1 cm³ des frisch bereiteten Azetyl-Azeton-Reagenz hinzugegeben und gut durchgemischt. Die Röhrchen kamen anschliessend mit Glaskugeln versehen 15 Minuten ins kochende Wasserbad, und wurden unter fliessendem Wasser abgekühlt. Unter ständigem Mischen wurden dann 5 cm³ 95proz. Äthanol hinzugefügt. Endlich kam 1 cm³ EHRlich's REAGENZ hinzu, dann erneutes Mischen und Auffüllen auf 10 cm³ mit 95proz. Äthanol. Schliesslich erfolgte die Messung der Extinktion im BECKMANN'schen Spektralphotometer nach 30 Minuten bei 530 mμ.

c) Die Bestimmung des Gesamteiweisses im Serum

erfolgte nach der bekannten Biuretreaktion, auf deren genauere Beschreibung verzichtet werden kann. Schliesslich wurde das Gesamteiweiss in seine einzelnen Fraktionen getrennt mit Hilfe der

d) Papierelektrophorese.

e) Organanalysen.

In folgenden Organen wurde das Gesamtcholesterin quantitativ bestimmt:

Leber, Aorta, Sklera, Uvea, Lens und Cornea.

Der Leber wurde jeweils bei der Sektion ein etwa 1-2 Gramm schweres Stückchen entnommen. - Die Aorta wurde in ihrer gesamten Länge vom Beginn des Arcus bis zur Teilung in die Aa. iliacae verwandt. Die Gewinnung einzelner Augengewebe erfolgte in folgender Weise: Die Cornea wurde am Limbus sorgfältig abgetragen, die Linse sprang bei leichtem Druck auf den hinteren Bulbusabschnitt aus der eröffneten vorderen Augenkammer und konnte leicht vom Glaskörper getrennt werden. Schliesslich wurde die restliche Bulbuskapsel umgestülpt und die gesamte Uvea in toto abgezogen, so dass als letztes die gereinigte Sklera verblieb.

Die einzelnen Organe wurden auf Filterpapier sorgfältig getrocknet, mit Hilfe der analytischen Waage gewogen und kleingeschnitten.

Die Extraktion des Cholesterins erfolgte mit BLOORs REAGENZ (3 Teile 95proz. Alkohol, 1 Teil Äther) in folgenden Mengenverhältnissen zum Ausgangsgewicht:

Leber	1 : 12,5
Aorta	1 : 30
Uvea	1 : 30
Cornea	1 : 30
Sklera	1 : 30
Linse	1 : 25

Es wurde bei jedem Arbeitsgang ein Drittel des Gesamtvolumens verwendet.

BLOORs REAGENZ wurde zu dem grob zerkleinerten Organ hinzugefügt und anschliessend wurde 2 x 2 Minuten bei einer Umdrehungszahl von 50 000 u/min. homogenisiert. Dann wurde bei 15 000 u/min zentrifugiert und das Überstehende in Erlenmeyerkölbchen abgegossen. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. - Der Extrakt blieb über Nacht stehen.

Am nächsten Tage erfolgte die Ergänzung des Extrakts auf das Ausgangsvolumen, dann die Verseifung, Fällung und Isolierung des Cholesterins, wie oben bereits beschrieben.

IV

ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

A. Gesamtcholesterin im Serum

Tabelle I zeigt den Gehalt des Serums an Gesamtcholesterin in mg% bei Tieren der Gruppe I (= Kontrollgruppe), die täglich 1 Gramm Cholesterin in 2 cm³ Olivenöl als Beikost zu ihrem Standardfutter erhielten.

Tabelle II zeigt den Gehalt des Serums an Gesamtcholesterins in mg% bei Tieren der Gruppe II (= Debenalgruppe), die neben der Beikost ausser 1 Gramm Cholesterin und 2 Gramm Olivenöl täglich 20 mg/kg DEBENAL verabreicht bekamen.

Aus den Tabellen I und II geht hervor, dass nach 5 Wochen der Fütterung der Gehalt an Gesamtcholesterin im Serum bei allen Tieren eine deutliche Erhöhung zeigte; bei der Mehrzahl der Kaninchen auf mehr als das 10fache des Leerwertes. Dies war bei der regelmässigen Zufuhr des Cholesterin-Öl-Gemisches nicht verwunderlich.

Während der zweiten Hälfte der Versuchszeit trat eine weitere Erhöhung des Serum-Cholesterins ein, die aber bei weitem nicht der oben geschilderten ersten Steigerung entsprach.

Vergleicht man die Werte beider Gruppen, so kann von einer Beeinflussung des erhöhten Cholesteringehaltes im Serum durch das Präparat Bayer 5262 A im Sinne einer Erniedrigung keine Rede sein. Die Einzel- und Mittelwerte liegen bei Gruppe II sogar etwas höher, als bei der Kontrollgruppe, so dass man versucht sein könnte, an eine fördernde Wirkung des DEBENALS auf den Anstieg des Serumcholesterins zu denken. Trägt man jedoch der stärkeren Streuung der Einzelwerte Rechnung, so ist dieser Unterschied mit Sicherheit nicht signifikant.

TABELLE I

Gehalt des Serums an Gesamcholesterin bei Tieren der Kontrollgruppe (nur Cholesterinfütterung)
Angaben jeweils in mg%

Kaninchen Nr.	Cholesterin in mg% Leerwerte	Cholesterin in mg% nach 5 Wochen	Cholesterin in mg% nach 12 Wochen
101	49 (47/51)	1260 (1285/1255)	872 (1084/660)
105	62 (47/74)	811 (860/762)	gestorben
106	-	549 (536/562)	509 (504/504)
109	48 (46/50)	832 (762/902)	584 (582/586)
112	75 (100/50)	347 (320/374)	630 (620/640)
115	84 (90/78)	gestorben	
118	106 (118/94)	820 (852/788)	1091 (1086/1097)
121	77 (86/68)	788 (788/ -)	1216 (1222/1210)
Anzahl der Tiere:	7	7	6
Mittelwerte und Streuung:	78 ± 13	772 ± 288	819 ± 293

TABELLE II

Gehalt des Serums an Gesamtcholesterin bei Tieren der Debenalgruppe
(Cholesterinfütterung + Gabe von DEBENAL)

Angaben jeweils in mg%

Kaninchen Nr.	Cholesterin in mg% Leerwerte	Cholesterin in mg% nach 5 Wochen	Cholesterin in mg% nach 12 Wochen
102	46 (50/42)	1078 (1098/1058)	665 (665/665)
107	54 (47/65)	945 (945/ -)	410 (445/385)
110	54 (61/47)	920 (930/910)	1675 (1675/1675)
113	47 (47/ -)	795 (775/815)	1031 (1023/1040)
116	83 (88/78)	874 (896/852)	gestorben
119	87 (102/72)	956 (956/ -)	665 (658/672)
122	74 (74/ -)	976 (970/982)	1269 (1275/1262)
124	62 (62/ -)	962 (750/774)	1264 (1135/1393)
Anzahl der Tiere:	8	8	7
Mittelwerte und Streuung:	78.7 ± 12.8	919 ± 114	983 ± 435

B. Glukosamin im Serum

Tabelle III gibt die Veränderungen des Glukosamingehaltes im Serum bei Tieren der Gruppe I (= Kontrollgruppe) an, die täglich als Beikost 1 Gramm Cholesterin und 2 cm³ Olivenöl erhielten.

Tabelle IV zeigt die Veränderungen des Glukosamingehaltes bei Tieren der Gruppe II (= Debenalgruppe), die ausser Normalfutter täglich 1 Gramm Cholesterin und 2 cm³ Olivenöl und zusätzlich 20 mg/kg DEBENAL verabreicht bekamen.

Aus der Übersicht in Tabelle III und IV geht hervor, dass im Verlauf des Fütterungsversuches bei allen Tieren beider Gruppen der Serumgehalt an Glukosamin deutlich zunahm. Dabei ist die Erhöhung nicht so stark wie im Falle des Cholesterins; sie ist jedoch sicher signifikant.

Unterschiede in den Werten zwischen den beiden Gruppen bestanden unter Berücksichtigung der individuellen Schwankungen bei einzelnen Tieren nicht. Jedenfalls nicht solche, die für eine Wirkung des DEBENALS sprechen könnten und ausserhalb der Streubreite liegen.

C. Gesamteiweiss im Serum

Tabelle V lässt die quantitative Veränderung des Gesamteiweisses im Serum von Tieren erkennen, die der Gruppe I (= Kontrollgruppe) angehören und zum Normalfutter täglich 1 Gramm Cholesterin und 2 cm³ Olivenöl erhielten.

Tabelle VI weist die Veränderungen des Gesamteiweisses während der Versuchszeit bei Tieren auf, die der Gruppe II (Debenalgruppe) angehören, zum Normalfutter also das Cholesterin-Öl-Gemisch erhielten und ausserdem täglich 20 mg/kg DEBENAL verabreicht bekamen.

Im Verlauf des Versuches war, wie aus den umseitigen Tabellen hervorgeht, ein leichter Anstieg des Gesamteiweisses festzustellen, und zwar mit so grosser Regelmässigkeit bei den einzelnen Tieren, dass, trotz einer gewissen individuellen Schwankung bei den Leerwerten, nicht von einer Zufälligkeit gesprochen werden kann.

TABELLE III

Gehalt des Serums an Glukosamin bei Tieren der Kontrollgruppe (nur Cholesterinfütterung)
Angaben jeweils in mg%

Kaninchen Nr.	Glukosamin in mg% Leerwerte	Glukosamin in mg% nach 5 Wochen	Glukosamin in mg% nach 12 Wochen
101	15	48	49.0
105	15	49	gestorben
106	21	44	19
109	21	37	27.0
112	25	31	30
115	34	gestorben	
118	17	93	53.3
121	31	62	69.0
Anzahl der Tiere:	8	7	6
Mittelwerte und Streuung:	22 ± 9.5	52 ± 20.5	41 ± 19.1

TABELLE IV

Gehalt des Serums an Glukosamin bei Tieren der Debenalgruppe
(Cholesterinfütterung + Gabe von DEBENAL)

Angaben jeweils in mg%

Kaninchen Nr.	Glukosamin in mg% Leerwerte	Glukosamin in mg% nach 5 Wochen	Glukosamin in mg% nach 12 Wochen
102	11	36	47
107	21	44	27
110	21	36	72
113	17	33	48
116	46	31	gestorben
119	31	44	
122	27	27	
124	10	22	
Anzahl der Tiere:	8	8	7
Mittelwerte und Streuung:	22 ± 9.5	34 ± 7.9	50 ± 19.2

TABELLE V

Gehalt des Serums an Gesamteiweiss bei Tieren der Kontrollgruppe (nur Cholesterinfütterung)
Angaben jeweils in g%

Kaninchen Nr.	Gesamteiweiss in Leerwerte g%	Gesamteiweiss in nach 5 Wochen g%	Gesamteiweiss in nach 12 Wochen g%
101	5.3 (5.4/5.3)	6.1 (5.9/6.3)	6.2 (6.1/6.3)
105	5.2 (5.3/5.2)	6.2 (6.0/6.4)	gestorben
106	5.3 (5.3/5.3)	6.6 (5.8/5.5)	6.1 (6.0/6.1)
109	5.2 (5.2/5.3)	5.4 (5.6/5.2)	6.5 (6.3/6.5)
112	5.7 (5.6/5.8)	6.0 (6.0/6.0)	6.7 (6.5/6.9)
115	6.1 (6.1/6.1)	gestorben	
118	5.9 (5.5/6.3)	6.7 (6.8/6.6)	6.9 (6.9/6.9)
121	5.2 (5.3/5.0)	5.9 (5.8/6.1)	6.9 (6.9/7.0)
Anzahl der Tiere:	8	7	6
Mittelwerte und Streuung:	5.2 ± 1.6	5.9 ± 0.3	6.5 ± 0.6

TABELLE VI
Gehalt des Serums an Gesamteiweiß bei Tieren der Debenalgruppe
(Cholesterinfütterung + Gabe von DEBENAL)
Angaben jeweils in g%

Kaninchen Nr.	Gesamteiweiß in Leertwerte	Gesamteiweiß in nach 5 Wochen	Gesamteiweiß in nach 12 Wochen
102	5.6 (5.4/5.7)	6.2 (6.2/6.2)	6.7 (6.9/7.0)
107	5.2 (5.3/5.0)	5.9 (5.9/5.8)	6.0 (6.00/6.1)
110	4.7 (4.8/4.6)	5.8 (5.7/5.8)	6.9 (6.9/7.0)
113	5.4 (5.4/5.4)	6.6 (6.6/ -)	6.7 (6.3/7.1)
116	5.5 (5.0/6.0)	7.7 (7.8/7.6)	gestorben
119	5.8 (5.8/6.1)	6.3 (6.4/6.2)	6.3 (6.3/7.3)
122	5.4 (5.4/5.4)	6.3 (6.3/6.3)	6.5 (6.3/6.6)
124	5.3 (5.3/5.3)	6.2 (6.2/6.2)	6.4 (6.4/6.4)
Anzahl der Tiere:	8	8	7
Mittelwerte und Streuung:	5.2 ± 1.6	6.2 ± 0.3	6.6 ± 0.3

Auch hier wurden, wie im Falle des Cholesterins, Doppelbestimmungen vorgenommen, um Rückschlüsse auf die Grösse des methodischen Fehlers ziehen zu können.

Beim Vergleich der Kontroll- mit der Debenalgruppe fallen gröbere Unterschiede nicht ins Auge. Die Werte der Gruppe II liegen in der gleichen Gröszenordnung wie die der Kontrollgruppe.

D. Elektrophorese des Gesamteiweisses

In Tabelle VII sind Mittelwerte und Streuung der einzelnen Eiweissfraktionen im Serum dargestellt, und zwar sowohl von der Kontroll- als auch der Debenalgruppe.

Mit Hilfe der Papierelektrophorese liess sich feststellen, dass der Anstieg des Gesamteiweisses während der ersten Hälfte der Versuchszeit im Wesentlichen zu Gunsten der Albumine ging, während für den Anstieg in der zweiten Hälfte der Fütterungsdauer die Globuline verantwortlich waren, denn diese lagen um die fünfte Woche unter dem Ausgangswert und stiegen bis zur zwölften Woche wieder stärker an. Genau umgekehrt verhielten sich die Albumine: Sie nahmen zunächst zu und fielen gegen Ende des Versuches auf Werte, die unter den Leerwerten lagen.

Unterschiede zwischen den Gruppenwerten, die einen Hinweis auf einen Effekt des DEBENALS ergeben und ausserhalb der Fehlergrenze liegen, finden sich auch hier nicht.

E. Organanalysen

Tabelle VIII gibt den Gehalt verschiedener Organe an Cholesterin wieder und zwar bei Tieren, die der Gruppe I (Kontrollgruppe) angehörten, zur Normalkost also täglich 1 Gramm Cholesterin und 2 cm³ Olivenöl verabreicht bekamen.

Tabelle IX zeigt den Gehalt verschiedener Organe an Cholesterin bei Tieren der Gruppe II (Debenalgruppe), die Normalfutter, das Cholesterin-Öl-Gemisch und dazu täglich 20 mg/kg DEBENAL erhielten.

TABELLE VII

Die einzelnen Eiweissfraktionen im Serum der Tiere der Kontroll- und der Debenalgruppe (Mittelwerte)
Angaben jeweils in %

Gruppe I (= Kontrolle)	Albumine in %	α -Globuline in %	β -Globuline in %	γ -Globuline in %
Leerwerte	60.4 ± 8.6	11.5 ± 3.9	15.3 ± 5.2	13.0 ± 5.6
nach 5 Wochen	67.0 ± 2.6	9.0 ± 0.3	11.9 ± 2.4	9.0 ± 0.3
nach 12 Wochen	53.8 ± 4.5	13.0 ± 3.1	18.6 ± 5.4	13.0 ± 3.1
Gruppe II (= Debenal)	Albumine in %	α -Globuline in %	β -Globuline in %	γ -Globuline in %
Leerwerte	60.4 ± 8.0	11.5 ± 3.9	15.3 ± 5.2	13.0 ± 5.6
nach 5 Wochen	65.0 ± 4.5	9.4 ± 2.3	13.0 ± 1.2	9.4 ± 2.3
nach 12 Wochen	48.8 ± 6.4	14.5 ± 2.9	21.7 ± 8.0	14.5 ± 2.9

TABELLE VIII

Gehalt verschiedener Organe an Cholesterin bei Tieren der Kontrollgruppe (nur Cholesterinfütterung)
Angaben jeweils in mg%

Kaninchen Nr.	Aorta	Leber	Uvea	Cornea	Sklera	Linse
101	1275	903	1760	106	329	137
106	-	-	689	62	129	63
109	598	724	-	-	-	-
112	606	424	-	52	235	137
118	2045	1600	2070	195	559	103
121	1054	1775	2560	142	570	115
Anzahl der Tiere:	5	5	4	5	5	5
Mittelwerte und Streuung:	1109 ± 588	1090 ± 586	1769 ± 812	111 ± 58	364 ± 195	111 ± 29

TABELLE IX

Gehalt verschiedener Organe an Cholesterin bei Tieren der Debenalgruppe
(Cholesterinfütterung + Gabe von DEBENAL)
Angaben jeweils in mg%

Kaninchen Nr.	Aorta	Leber	Uvea	Cornea	Sklera	Linse
102	634	678	-	-	-	-
107	1430	682	1445	130	319	81
110	1530	1775	2120	157	424	148
113	1166	1135	1161	121	384	92
119	709	950	686	157	424	148
122	-	-	833	567	552	72
124	564	1670	1439	137	297	106
Anzahl der Tiere:	6	6	6	6	6	6
Mittelwerte und Streuung:	1006 ± 426	1217 ± 568	1280 ± 511	154 ± 91	368 ± 112	122 ± 61

Die grossen individuellen Schwankungen und die Breite der Streuung lassen zunächst eine Beurteilung der Ergebnisse schwierig erscheinen. Es wird jedoch deutlich, dass die Aorta, die zur atheromatösen Einlagerung prädestiniert ist, neben Leber und Uvea am stärksten von Cholesterinspeicherung betroffen war. (Wie weit die hohen Werte von Leber und Uvea lediglich auf den trotz des Ausblutens nach der Dekapitation noch verbliebenen Blutgehalt dieser Organe zurückzuführen sind und keinen Ausdruck echter Speicherung darstellen, mag dahingestellt bleiben.) Sicher scheint, dass Tiere, die einen hohen Spiegel an Cholesterin im Serum aufwiesen, auch entsprechend hohe Werte der Organe zeigten. Diese beiden Grössen stehen also zweifellos miteinander in Beziehung.

Die Linse speicherte kein Cholesterin, denn die gefundenen Werte entsprechen denen von normalen Kontrolltieren (HOLLENBACH). BIERWIRTH fand bei Cholesterin gefütterten Tieren keine Cholesterinkristalle im Kammerwasser. Das Ausbleiben einer Speicherung der Linse scheint also erklärt, wenn man bedenkt, wie sehr abhängig die Linse in ihrem Stoffwechsel von der Zusammensetzung des Kammerwassers ist.

Der Vergleich zwischen den Organanalysen beider Gruppen zeigt keine Unterschiede, die auf eine die Cholesterinspeicherung beeinflussende Wirkung des DEBENALS hinweisen könnten. Die Differenzen der Mittelwerte liegen stets innerhalb des Streubereiches der Einzelwerte. Wichtig im Hinblick auf die Atheromatose ist, dass auch die Cholesterinwerte der Aorten beider Gruppen keine nennenswerten Diskrepanzen zeigten.

F. Atheromatose der Aorta

Die 12 Wochen lange, alimentäre Hypercholesterinämie, die künstlich bei den Kaninchen erzeugt wurde, rief eine mehr oder weniger deutliche Atheromatose der Aorta hervor. Zu deren Beurteilung wurden die Aorten bei der Sektion der Länge nach aufgeschnitten und je nach der Stärke des atheromatösen Befalles in verschiedene Grade der Atheromatose eingeteilt:

- Grad I = einzelne, feine Stippchen
- Grad II = grössere Anhäufung von Stippchen bzw. Plaques
- Grad III = ausgedehnte flächenhafte atheromatöse Plaques.

Es ergab sich, dass die Aorten der Kontrollgruppen etwas stärker von Lipoid-einlagerungen betroffen zu sein schienen, als die der mit DEBENAL behandelten Tiere.

Diese Unterschiede waren jedoch zu gering, als dass sich hieraus ein Effekt des DEBENALS - im Sinne einer Hemmung der Cholesterinablagerung oder einer gesteigerten Resorption abgelagerter Lipide - ableiten liess.

G. Arcus lipoides corneae.

Nach 3-4wöchiger Fütterung begann bei einigen Tieren ein arcus l. c. des typischen Bildes aufzutreten. Dabei zeigten die Tiere der Gruppe I (= Kontrollgruppe) als erste diese Veränderungen am Hornhautrand.

Bei den wöchentlichen Untersuchungen wurden die sich jeweils bietenden Arcusbilder je nach dem Ausmass der Cholesterinablagerung in Grade eingeteilt:

- Grad 0 : kein Arcus
- Grad I : schmaler Arcus an einzelnen Stellen der Hornhaut, nicht im ganzen Umfang
- Grad II : schmaler Arcus im ganzen Umfang oder breiterer Arcus stellenweise
- Grad III: breiter Arcus im ganzen Umfang oder sehr breite bis ins Parazentrum hineinreichende Cholesterinablagerung an mehreren Stellen.

Einen Gesamtüberblick über das Ausmass der Arcusbildung bei beiden Versuchsgruppen soll die Tabelle X vermitteln.

Die Werte der Tabelle X lassen erkennen, dass die durch Cholesterinfütterung hervorgerufene Arcusentwicklung durch DEBENAL nicht verhindert, wohl aber in ihrem Ausmass leicht eingeschränkt wurde.

TABELLE X

Gesamtüberblick über das Ausmass der Arcusbildung bei beiden Versuchsgruppen

Kontrollgruppe (nur Cholesterinfütterung) Debenalgruppe (Cholesterinfütterung + Gabe von DEBENAL)

Kaninchen Nr.	Auge	Summe der Arcusgrade	Arcusgrade bei Versuchsende	Kaninchen Nr.	Auge	Summe der Arcusgrade	Arcusgrade bei Versuchsende
101	rechts links	6 6	II II	102	rechts links	11 8	III II
105	rechts links	- -	- -	107	rechts links	10 10	II II
106	rechts links	5 6	II II	110	rechts links	6 6	II II
109	rechts links	16 16	IV IV	113	rechts links	6 6	II II
112	rechts links	1 1	I I	116	rechts links	- -	- -
115	rechts links	- -	- -	119	rechts links	6 6	I I
118	rechts links	7 7	II II	122	rechts links	3 3	I I
121	rechts links	10 10	III III	124	rechts links	7 7	II II
Mittelwert:		7.6		Mittelwert:		6.8	

H. Untersuchungen an der Spaltlampe und Augenhintergrundsbefunde.

Die letzte, am lebenden Kaninchen durchgeführte Untersuchung mittels Spaltlampe und Augenspiegel kurz vor der Tötung der Tiere brachte folgende Ergebnisse:

Es fand sich an der Spaltlampe jeweils das typische Arcusbild. Bei einem Teil der Tiere waren ferner feine, horizontal gestellte Trübungslinien vom hinteren Linsenpol bis knapp zum Kern der Linse zu beobachten. Dabei handelt es sich zweifellos um embryonale "Linsennähte" und sicher nicht um die Folge einer Verabreichung des Cholesterin-Öl-Gemisches oder einer Therapie mit DEBENAL. Dies ist als sicher anzunehmen, da dieselben Trübungslinien in der Linse auch bei völlig normalen, unbehandelten Tieren zu sehen sind.

Der Augenhintergrund war in allen Fällen völlig unauffällig, es fanden sich keine Cholesterinablagerungen in der Netzhaut.

Auch diese Untersuchungen liessen also keinen Schluss auf irgendeine Wirkung des DEBENAL zu.

V

BESPRECHUNG DER EIGENEN ERGEBNISSE

Veröffentlichungen über die Wirkungen des DEBENAL auf den Cholesterinhaushalt und auf die Atherosklerose liegen bis jetzt nicht vor.

Bisher wurden lediglich an Ratten, Hunden und Mäusen deutliche Besserungen von als altersbedingt angesehenen Erscheinungen, wie Haarausfall, arthrotische Veränderungen und Linsentrübungen bei langfristiger Gabe von DEBENAL beobachtet. Das Gewicht der Tiere stieg an, und die Lebenserwartung war signifikant grösser. Dies letztere Ergebnis ist aber wohl vorwiegend der Sulfonamid-Wirkung des DEBENAL zuzuschreiben, da bekanntlich die Mehrzahl der Ratten an Pneumonie zugrunde geht.

Weiterhin sah man in klinischen Untersuchungen eine auffallend günstige Wirkung des Präparats Bayer 5262 auf die Cataracta senilis und deutliche Revitalisierungserscheinungen, zum einen physischer Art im Sinne einer omnizellulären Funktionssteigerung, zum anderen psychischer Art (Hebung der Stimmung und deutliche Besserung des Allgemeinbefindens).

Die eigenen Untersuchungen sollten feststellen, ob und in welcher Weise das Präparat Bayer 5262 auf den Cholesterinstoffwechsel einwirkt und damit in das Geschehen bei der Arteriosklerose einzugreifen vermag.

Hierzu wurde experimentell eine alimentäre Hypercholesterinämie bei Kaninchen durch Verabreichung eines Gemisches aus Cholesterin und Olivenöl über 12 Wochen erzeugt. Ein Teil der Tiere erhielt ausserdem DEBENAL in einer Dosis von 20 mg/kg/die.

Bei regelmässigen Blutuntersuchungen war eine sehr deutliche Erhöhung des Cholesteringehalts im Serum zu beobachten; dieser betrug am Ende der Versuchszeit im Mittel mehr als das 10fache des Ausgangswertes. Vergleicht man dabei die Serumwerte der Kontroll- und Debenalgruppe, so kann von einer Wirkung des DEBENAL auf den Cholesteringehalt im Serum nicht die Rede sein. Individuelle Schwankungen und Differenzen zwischen den Werten der beiden Gruppen lagen sämtlich innerhalb des Streubereiches.

Hinsichtlich der Veränderungen des Glukosamingehaltes des Serums bei Gabe von DEBENAL verhielt es sich nicht anders. Hier war ebenfalls unter den gewählten Versuchsbedingungen ein Anstieg des Serumglukosamins zu verzeichnen - freilich nicht so ausgeprägt wie beim Cholesterin - der durch die Gabe von Bayer 5262 nicht beeinflusst wurde.

Ähnlich verhält sich das Gesamteiweiss im Serum. Es zeigte in beiden Gruppen ein geringes Ansteigen während der Versuchszeit, ohne dabei durch irgendwelche Differenzen, die ausserhalb des Streubereiches lagen, Hinweise auf eine DEBENAL-Wirkung zu geben.

Wie aus dem Ergebnis ausserdem durchgeführter elektrophoretischer Untersuchungen zu entnehmen war, zeigt DEBENAL auch keinen Einfluss auf das Verhalten einzelner Fraktionen des Serumeiweisses.

Untersuchungen über die Entstehung und Weiterentwicklung des arcus lipoides corneae ergaben, dass nach 3-4 Wochen intensiver Fütterung die ersten typischen Veränderungen, ähnlich dem arcus senilis des Menschen auftraten.

Es scheint, dass in den vorliegenden Untersuchungen die künstlich hervorgerufene Arcusentwicklung zwar nicht verhindert, aber durch DEBENAL doch leicht eingeschränkt wurde.

Die quantitative Bestimmung der Cholesterinwerte in der Leber zeigte deutliche Differenzen zwischen den Werten der einzelnen Tiere. Diese gingen den Unterschieden in der Höhe des Cholesteringehaltes im Serum parallel; Tiere mit niedrigem Serumspiegel zeigten also auch eine geringe Speicherung in der Leber und umgekehrt.

Die atheromatösen Veränderungen der Aortenwand zeigten in beiden Versuchsgruppen ebenfalls ein ähnliches Ausmass. Dass geringe Unterschiede im atheromatösen Befall der Aorten (weniger starke Veränderungen in der Debenalgruppe?) nicht mit genügender Wahrscheinlichkeit auf einen Effekt des zusätzlich verabfolgten Sulfonamids zurückzuführen sind, ergibt sich vor allem aus den Ergebnissen der quantitativen Cholesterinbestimmung. Dabei fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Werten der beiden Gruppen, wenigstens keine solchen, die ausserhalb der Fehlergrenze liegen und damit einen Hinweis auf einen Effekt des DEBENALS geben könnten.

Die Werte seien kurz noch einmal aufgeführt:

Aorten der Kontrollgruppe: 1109 ($\pm$ 588) mg%

Aorten der Debenalgruppe: 1066 ($\pm$ 426) mg%

Von den Organen des Auges enthielt die Uvea unter den gewählten Versuchsbedingungen bei weitem das meiste Cholesterin. Der Durchschnittswert für den Cholesteringehalt der Uvea von Normaltieren beträgt 252 mg% (HOLLENBACH). Nach der 12wöchigen Cholesterin-Fütterung stieg der Mittelwert auf 1769 ($\pm$ 812) mg% bei Gruppe I (Kontrollgruppe) und auf 1280 ($\pm$ 511) mg% bei Gruppe II (Debenalgruppe). Die Unterschiede liegen auch hier wieder im Bereiche der Streuung. Für das Verhältnis zwischen Serum-Cholesterinspiegel und Gehalt des Organs an Cholesterin gilt das schon weiter oben für die Leber Gesagte.

Die übrigen Organe des Auges enthielten im Vergleich zur Uvea weniger Cholesterin, bestehen sie doch aus Geweben mit geringerem Stoffwechsel. In der Cornea und Sklera waren Anstiege des Cholesteringehaltes auf das Doppelte des Normalen zu verzeichnen. Die ermittelten Werte seien nochmals zusammengefasst wiedergegeben:

Cornea unbehandelter Tiere 63 ($\pm$ 14) mg% (HOLLENBACH)

Cornea von Gruppe I 111 ($\pm$ 58) mg%

Cornea von Gruppe II 154 ($\pm$ 91) mg%

Sklera unbehandelter Tiere 79 ($\pm$ 29) mg% (HOLLENBACH)

Sklera von Gruppe I 369 ($\pm$ 129) mg%

Sklera von Gruppe II 368 ($\pm$ 112) mg%.

Die Differenzen sind auch hier, wie aus der Streuung erhellt, zufallsbedingt und nicht durch einen Einfluss des DEBENAL zu erklären.

Die Linse zeigte auch in den eigenen Versuchen keine Cholesterinspeicherung. Eine DEBENAL-Wirkung auf den Cholesteringehalt der Linse war - wie ein Vergleich der Resultate einzelner Versuchsreihen ergab - nicht zu verzeichnen. Cholesteringehalt der

Linse unbehandelter Tiere 121 ($\pm$ 50) mg% (HOLLENBACH)

Linse von Gruppe I 111 ($\pm$ 29) mg%

Linse von Gruppe II 122 ($\pm$ 61) mg%.

VI

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegenden Untersuchungen sollten zeigen, ob und in welchem Ausmass das Sulfonamid DEBENAL, dem ein günstiger Einfluss auf Alterserkrankungen zugesprochen wird, die Höhe des Cholesterin-, Eiweiss- und Glukosamingehaltes im Serum, sowie die Menge des in verschiedenen Organen abgelagerten Cholesterins beeinflusst.

Hierzu erhielten 16 Kaninchen zur Normalkost, die aus Rüben, Körner- und Grünfutter bestand, über 10 Wochen täglich 1 Gramm Cholesterin in 2 cm³ Olivenöl pro Tier verabreicht. Die Hälfte der Tiere wurde ausserdem mit DEBENAL (BAYER 5262) in einer Dosierung von 20 mg/kg/die behandelt.

Auf diese Weise wurde eine alimentäre Hypercholesterinämie mit nachfolgender Speicherung von Cholesterin in den einzelnen Körperorganen erzielt.

Der Serumgehalt an Cholesterin, Glukosamin und Eiweiss zeigte während der Fütterungsperiode Veränderungen im Sinne eines mehr (Cholesterin) oder minder (Glukosamin, Eiweiss) deutlichen Anstieges. Jedoch bestanden keine Hinweise für eine Beeinflussung dieser Serumwerte durch DEBENAL.

Quantitative Bestimmungen der Cholesterinspeicherung in verschiedenen Organen ergaben folgendes: Leber und Uvea enthielten die grössten Mengen an Cholesterin; Sklera und Cornea zeigten eine ebenfalls deutliche Cholesterinspeicherung; die Linse dagegen keine.

An den untersuchten Organen war eine Wirkung des Präparates Bayer 5262 auf das Ausmass der Speicherung an Cholesterin nicht zu erkennen.

Das Gleiche gilt für die Stärke der erzeugten atheromatösen Aortenveränderungen und vor allem für den Cholesteringehalt der Aortenwand.

Lediglich die Entwicklung der arcus lipoides corneae scheint durch die Gabe von DEBENAL in geringem Masse eingeschränkt worden zu sein.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unter den gewählten Versuchsbedingungen das Präparat Bayer 5262 (DEBENAL) keine mit den angewandten Methoden fassbare Wirkung auf den Cholesterin-, Eiweiss- und Glukosamingehalt des Serums und auf die Speicherung von Cholesterin in verschiedenen Organen aufwies.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Asplin, F.D., Boyland, E.: Brit. J. Pharmacol. 2, 79 (1947)
2. Asplin, F.D., Boyland, E.,
Sargent, S., Wolf G.: Proc. roy. Soc. 139, B 358 (1952)
3. Becker, A.: Beobachtungen über Debenal in Geriatrie
Münch. med. Wschr. 26, 1126-1127 (1959)
4. Bierwirth, U.: Dissertation Mü. (1958)
5. Granados, H. u. Dam, H.: J. dent. Res. 24, 137 (1945)
6. Hackmann, Ch.: Beobachtung über die Beeinflussbarkeit von
Alterserscheinung bei Versuchstieren.
Münch. med. Wschr. 100, 1814 (1958)
7. Hackmann, H. u. Hackmann, Ch.: Über die Beeinflussung des Sehvermö-
gens bei cataracta senilis.
Münch. med. Wschr. 100, 1817, (1958)
8. Hollenbach, B.: Dissertation Mü. (1959)
9. Kornberg, A., Daff, F.
und Sebrell, W.H.: J. Biol. Chem. 155, 139 (1944)
10. Muskett, C.W. und Seeler: J. Pharmacol. 86, 355 (1947)
11. Northey, E.H.: The Sulfonamides and allied compounds
Reinhold publishing corp., New York (1948)
12. Rohrschneider, W.: Klin. Mon. f. Augenheilk. 74, 110 (1925)
13. Schmidt, J.G.: J. Pharmacol. exp. Ther. 81, 17 (1944)
14. Schönheimer, R. und
-Sperry W.M.: A Micromethod for the determination of
Free and Combined Cholesterol
J. of Biol. Chem. 106, 745-760 (1934)
15. Welch A.D., Mattis, P.A.
et. al.: J. Pharmacol. exp. Ther.
77, 357-391 (1943)

Abschliessend danke ich Herrn Prof. Dr. W. ROHRSCHEIDER für die Überlassung der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. J. KÜCHLE schulde ich besonderen Dank für die freundliche Unterstützung und Beratung während der Versuchsarbeit.

LEBENS LAUF

Am 8.12.1936 wurde ich als Sohn des Studienrats Karl Fahrbach und seiner Ehefrau Johanna, geb. Wizemann, in Blaubeuren/Württbg. geboren.

Dort besuchte ich von 1943 bis 1947 die Volksschule und trat dann in das Progymnasium ein. Die drei Oberklassen absolvierte ich im Schubart-Gymnasium in Ulm/Donau, wo ich auch im Frühjahr 1956 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommer 1956 begann ich das Medizinstudium an der Universität München und legte dort im Herbst 1958 die vorärztliche Prüfung ab. Sämtliche klinischen Semester studierte ich ebenfalls an der Universität München, wo ich im Herbst 1961 das Medizinische Staatsexamen abschloss.

